

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



554058

(43) Date de la publication internationale
11 novembre 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/096284 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 47/48, 9/16, 9/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000995

(22) Date de dépôt international : 23 avril 2004 (23.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/05140 25 avril 2003 (25.04.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PIERRE
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance,
F-92100 Boulogne Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
LOCHARD, Hubert [FR/FR]; 23, rue Marcel Pag-
nol, F-81000 Albi (FR). SAUCEAU, Martial [FR/FR];
6, rue Coquelicots, F-81160 Saint Juery (FR). FREISS,
Bernard [FR/FR]; La Fosse, F-81100 Castres (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasi-
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF MOLECULAR COMPLEXES

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE COMPLEXES MOLECULAIRES

(57) Abstract: The invention relates to a method for the preparation of soluble molecular complexes, comprising one or more active substances which are poorly-soluble in an aqueous medium, included within one or more host molecules, characterised in comprising the following steps: (a) bringing one or more active substances into contact with one or more host molecules, (b) carrying out a molecular diffusion step by bringing a dense fluid into contact, under pressure, with the mixture obtained in (a), in static mode, in the presence of one or more diffusion agents and (c) recovery of the molecular complex thus formed.

(57) Abrégé : Procédé de préparation de complexes moléculaires solubles comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes: (a) mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs molécules hôtes, (b) mise en oeuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion, et (c) récupération du complexe moléculaire ainsi formé.



WO 2004/096284 A1

Procédé de préparation de complexes moléculaires

5 La présente invention concerne un procédé de préparation de complexes moléculaires solubles par la technologie des fluides denses sous pression, en particulier celle du CO₂.

Les nouvelles molécules pharmaceutiques, à forte valeur ajoutée, sont dans 40% des cas insolubles ou peu solubles dans l'eau, ce qui nuit à leur biodisponibilité.

10 L'augmentation de la surface spécifique des poudres permet d'améliorer leur vitesse de dissolution.

Or la biodisponibilité de principes actifs peut être considérablement augmentée si leur vitesse de dissolution est améliorée.

Dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et nutraceutique, il existe un certain
15 nombre de demandes de brevets, brevets et publications relatifs à la formation, en milieu sous pression, de complexes moléculaires d'une substance active dans un substrat enrobant. Néanmoins, la plupart des procédés décrits ne concerne pas l'objectif d'amélioration de la biodisponibilité, mais plutôt l'adsorption d'une substance active sur un substrat.

20 Bertucco et al. (*Drugs encapsulation using a compressed gas antisolvent technique* – Proceedings of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and their Applications 1997, 327-334 – Ed. E. Reverchon) décrivent un procédé dans lequel, on met en suspension la substance active dans une solution de bio polymère jouant le rôle du support. Cette suspension, placée dans l'autoclave, est ensuite mise
25 en présence de CO₂ supercritique pour la désolvater (extraction du solvant par fluide supercritique) et entraîner la complexation du support par sursaturation sur la substance active. Ce procédé est un procédé batch, dans lequel la substance active n'est pas précipitée par le fluide supercritique puisqu'elle est en suspension. La structure des particules de substance active est donc inchangée, ce qui ne contribue
30 pas à améliorer sa dissolution dans un milieu aqueux.

Un procédé analogue est décrit par Benoît et al. dans leur demande de brevet WO98/13136.

Une autre technique de déposition d'un support, consiste à solubiliser ledit support dans le fluide supercritique, puis à faire précipiter ce support sur la substance active. Pour ce faire, la substance active et son support sont préalablement placés dans l'autoclave agité, et l'injection de CO₂ supercritique solubilise uniquement le support (ceci implique que le support soit soluble dans le fluide supercritique et que la substance active ne le soit pas), qui est précipité par modification de la pression et de la température au sein de l'autoclave. Dans ce cas, la structure initiale de la substance active reste inchangée, et il est difficile de maîtriser le ratio substance active/support obtenu dans le complexe précipité. Ce procédé batch est détaillé dans la demande de brevet EP 706 821 de Benoît et al.

Le procédé de microencapsulation décrit par Shine et Gelb dans leur demande de brevet WO98/15348 consiste en :

1. Mélanger une substance active avec un polymère d'encapsulation,
2. Liquéfier le polymère par passage d'un flux de fluide supercritique,
- 15 3. Dépressuriser rapidement de façon à solidifier le polymère autour de la substance active.

Ce procédé n'est applicable qu'avec une substance active et un polymère insolubles dans le fluide supercritique. De ce fait, la substance active conserve sa structure d'origine, ce qui ne contribue pas à améliorer sa biodisponibilité.

- 20 Dans la demande de brevet FR2798863 de Perrut et Majewski, la substance active (kava-kava, curcuma, mélange de poivre noir et de paprika doux), préalablement extraite par fluide supercritique, est précipitée dans un autoclave contenant un support poreux. Le milieu poreux étudié est la maltodextrine. Les auteurs revendiquent un procédé d'adsorption de la substance active sur un milieu poreux, et non pas un phénomène de diffusion de la substance active dans la molécule-hôte, permettant d'améliorer la dissolution du complexe moléculaire obtenu.

Un procédé d'imprégnation d'actifs pharmaceutiques est revendiqué dans la demande de brevet WO 99/25322 de Carli et al.. Il se décompose de la manière suivante :

- 30 1. Solubilisation du principe actif par un fluide supercritique,
2. Mise en contact du fluide supercritique contenant le principe actif avec le polymère réticulé,
3. Imprégnation du polymère réticulé en mode statique ou dynamique,

4. Elimination du fluide supercritique.

Seules des substances actives solubles dans le fluide supercritique peuvent être préparées par ce procédé, puisque la première étape consiste en l'extraction du principe actif par le fluide supercritique. Par ailleurs, le procédé n'est pas un
5 procédé d'inclusion mais d'imprégnation sur un support, et aucun résultat n'est donné concernant l'amélioration de la dissolution dans un milieu aqueux du principe actif ainsi préparé.

Van Hees et al. (*Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- β -cyclodextrin inclusion compound*, Pharmaceutical
10 Research, Vol. 16, N°12, 1999) décrivent dans leur publication un procédé d'inclusion de Piroxicam dans les β -cyclodextrines par CO₂ supercritique. Le piroxicam étant peu soluble dans l'eau, son inclusion dans les β -cyclodextrines doit permettre d'augmenter sa solubilité dans l'eau. Le procédé consiste à placer un mélange de piroxicam et de β -cyclodextrines dans un réacteur, laissé en mode
15 statique. Après dépressurisation le mélange obtenu est broyé et homogénéisé avant caractérisation par :

- DSC (Differential Scanning Calorimetry),
- mesure de solubilité dans l'acétonitrile et comparaison avec la solubilité du piroxicam seul, et
- 20 • méthodes spectroscopiques.

L'analyse par DSC permet de conclure quant à la complexation du piroxicam avec la β -cyclodextrine.

Kamihira M. et al. (*J. of Fermentation and Bioengineering*, Vol. 69, N°6, 350-353, 1990) décrivent un procédé d'extraction de composés aromatiques volatiles, et de piégeage par inclusion dans les cyclodextrines. Le géraniol et l'huile de
25 moutarde sont ainsi extraits par un fluide supercritique, puis vaporisés en mode dynamique dans un second réacteur contenant des cyclodextrines hydratées. L'influence des différents paramètres est étudiée par mesure du taux d'inclusion des composés aromatiques dans les cyclodextrines. L'étape d'inclusion est réalisée en
30 mode dynamique et non statique. Par ailleurs, l'application revendiquée par les auteurs est toute autre puisqu'il s'agit de fixation de molécules volatiles par inclusion. Enfin, ce procédé n'est pas mis en œuvre avec des fluides supercritiques,

mais avec des gaz sous pression.

Enfin, la demande internationale WO 03/030867, déposée au nom de PIERRE FABRE MEDICAMENT vise un procédé de préparation de composés d'interaction d'un dérivé d'anilide avec un support poreux, comprenant
5 obligatoirement les étapes suivantes:

- a) mélanger le dérivé d'anilide généré par fluide supercritique et la quantité déterminée de support poreux,
- b) mettre en œuvre une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique d'un fluide supercritique avec le mélange obtenu à
10 l'étape a),
- c) laver le composé d'interaction obtenu à l'étape b) par un flux de fluide supercritique, et
- d) récupérer les particules du composé d'interaction ainsi formé.

Il convient de noter l'étape c) de lavage réalisée en milieu supercritique est
15 essentielle puisqu'elle permet d'éliminer les solvants résiduels et participe à l'amélioration de la solubilité du principe actif.

Toutefois l'ensemble de ces procédés semble difficilement utilisable pour préparer des complexes d'inclusion à l'échelle industrielle.

De façon surprenante, les inventeurs de la présente demande ont découvert
20 qu'un procédé comprenant une étape de diffusion moléculaire par un fluide dense sous pression en mode statique et dépourvu de l'étape de lavage subséquente à l'aide d'un fluide supercritique, améliorerait significativement le taux d'inclusion en fonction de la quantité d'un agent de diffusion ajoutée au milieu.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé de préparation de
25 complexes moléculaires solubles comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce qu'il est limitativement constitué par les étapes suivantes :

- (a) mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs molécules hôtes,
- 30 (b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion,
- (c) récupération du complexe moléculaire ainsi formé.

Par «fluide dense sous pression», on entend au sens de la présente invention tout fluide utilisé à une température ou une pression supérieure à leur valeur critique. Avantageusement il s'agit du CO₂ pur ou en mélange avec un solvant organique classiquement utilisé par l'homme du métier.

5 Par « substance active peu soluble dans un milieu aqueux », on entend au sens de la présente invention toute substance active peu ou pas soluble dans un milieu aqueux et ayant en particulier une solubilité inférieure à au moins 20 µg/ml. En particulier il peut s'agir d'un actif pharmaceutique, (on peut citer à titre d'exemple les analgésiques, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les
10 antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antiulcéreux, les antihypertenseurs, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les oligonucléotides présentant une activité thérapeutique, les peptides présentant une activité thérapeutique et les protéines présentant une activité thérapeutique), cosmétique ou nutraceutique. Avantageusement il s'agit d'une substance active choisie dans le groupe
15 comprenant les dérivés d'anilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, le minoxidil, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique, l'acide stéarique, l'acide tiaprofénique, l'oméprazole et l'éflucimibe.

Par « molécule hôte », on entend au sens de la présente invention toute substance apte à capter des substances actives. Avantageusement la molécule hôte
20 est choisie dans le groupe constitué par les polyoses et les oses, notamment les cyclodextrines et leur mélange. De façon avantageuse, il s'agit de la β-cyclodextrine, de la méthyl-β-cyclodextrine, de la γ-cyclodextrine ou de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine.

Par « agent de diffusion », on entend au sens de la présente invention n'importe
25 quel solvant favorisant une interaction de la substance active avec la molécule-hôte. Avantageusement, cet agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs mélanges. De façon encore plus avantageuse, il s'agit de l'eau.

Par « mode statique » on entend au sens de la présente invention une réaction
30 ou un procédé dans lequel tous les réactifs sont mis simultanément en présence et où on laisse la réaction se dérouler. Par exemple, dans l'étape (b) de la présente invention, on met dans un autoclave la ou les substance(s) active(s), de l'eau et du CO₂ supercritique et on laisse réagir pendant plusieurs heures. La masse de produit

n'évolue pas durant la réaction. A l'inverse, en mode dynamique, les réactifs sont apportés au fur et à mesure de l'évolution de la réaction ou de la production. Souvent dans le cadre d'un mode dynamique, il y a circulation d'un fluide ou agitation. La masse de produit évolue durant la production.

5 La substance active et la molécule-hôte sont introduites sous forme solide ou liquide dans un récipient dans lequel est injecté le fluide dense sous pression et l'agent de diffusion dans des proportions judicieusement choisies. Les conditions de pression et de température ainsi que la durée du traitement sont définies, par toute méthode appropriée, en fonction de la nature de la ou des substances actives et du
10 ou des molécules-hôtes.

De façon avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la présente invention est réalisée sous agitation.

L'agent de diffusion peut être ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 50% en masse, de préférence entre 20 et 25% en masse.

15 Le temps nécessaire à la diffusion moléculaire de l'étape (b) est déterminé par toute méthode appropriée. Cette étape (b) peut être réitérée autant de fois que souhaitée pour obtenir une vitesse de dissolution satisfaisante. Avantageusement, l'étape (b) dure entre environ 2 et 16 heures.

Les conditions de pression et de température de l'étape (b) sont choisies de
20 façon à favoriser la diffusion moléculaire. Avantageusement la pression du fluide supercritique est comprise entre 5 MPa et 40 MPa et la température entre 0 et 120°C.

Avantageusement l'étape (b) du procédé selon la présente invention est mise en œuvre dans un réacteur fermé, en particulier un autoclave.

25 Le procédé peut être mis en œuvre en batch ou en continu. De façon avantageuse le procédé selon la présente invention est réalisé en batch.

La présente invention concerne également les complexes moléculaires solubles comprenant une ou plusieurs substance(s) active(s) peu soluble(s) dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisés en ce qu'ils ont
30 susceptibles d'être obtenus par le procédé selon la présente invention.

La mise en œuvre de l'étape de diffusion moléculaire en milieu dense sous pression en présence d'un agent de diffusion permet une forte interaction des particules de substance active avec la molécule hôte, ce qui favorise la dissolution

en milieu aqueux, laquelle est multipliée par environ 100 par le procédé selon la présente invention.

Les exemples suivants de mise en œuvre du procédé sont donnés à titre indicatif non limitatif.

5

Exemple 1: Minoxidil (substance active) et la γ -cyclodextrine (molécule-hôte)

1.1. Méthodes d'évaluation du taux d'inclusion

Le taux d'inclusion de la substance active dans la molécule-hôte est évalué par analyse thermique différentielle (*Differential Scanning Calorimetry*). On applique une rampe de température sous flux d'azote au produit à tester, à l'aide
10 d'un appareil DSC 7 Perkin Elmer.

Le rendement de complexation est évalué par mesure de la réduction (ou disparition) du pic thermique relatif au principe actif resté libre.

15 **1.2. Sans ajout d'agent de diffusion**

Une mole de minoxidil et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 80 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

20 Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 0%. Aucune inclusion de la substance active n'est observable dans la molécule-hôte.

1.3. Avec ajout d'agent de diffusion

25 Une mole de minoxidil et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 12,1% massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 80°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

30 Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 45%.

Un second essai a été réalisé dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, à l'unique différence que la quantité d'agent de diffusion ajouté a été portée à 23,1%.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 62%.

Exemple 2: Minoxidil (substance active) et la méthyl- β -cyclodextrine (molécule-hôte)

2.1. Sans ajout d'agent de diffusion

Une mole de minoxidil et deux moles de méthyl- β -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 80 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 17%.

2.2. Avec ajout d'agent de diffusion

Une mole de minoxidil et deux moles de méthyl- β -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 8,4% massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 80 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 60%.

Exemple 3: Piroxicam (substance active) et la β -cyclodextrine (molécule-hôte)

3.1. Sans ajout d'agent de diffusion

Une mole de piroxicam et deux moles de β -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 150 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 0%. Aucune inclusion de la substance active n'est observable dans la molécule-hôte.

5 3.2. Avec ajout d'agent de diffusion

Une mole de piroxicam et deux moles de β -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 11,8% massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 150 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 50%.

Un second essai a été réalisé dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, à l'unique différence que la quantité d'agent de diffusion ajouté a été portée à 19,8%.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 92%.

Exemple 4: Piroxicam (substance active) et la γ -cyclodextrine (molécule-hôte)

20 4.1. Sans ajout d'agent de diffusion

Une mole de piroxicam et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 150 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

25 Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 0%. Aucune inclusion de la substance active n'est observable dans la molécule-hôte.

4.2. Avec ajout d'agent de diffusion

30 Une mole de piroxicam et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 22% massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et

sous une température de 150 °C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 28%.

5

Exemple 5: Acide tiaprofénique (substance active) et la γ -cyclodextrine (molécule-hôte)

5.1. Sans ajout d'agent de diffusion

Une mole d'acide tiaprofénique et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 50°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 19%.

15

5.2. Avec ajout d'agent de diffusion

Une mole d'acide tiaprofénique et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 20,5% massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 50°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

² Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 100%. L'inclusion de la substance active dans la molécule-hôte semble complète dans ce cas.

25

Exemple 6: Oméprazole (substance active) et la γ -cyclodextrine (molécule-hôte)

6.1. Sans ajout d'agent de diffusion

Une mole d'oméprazole et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 100°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

30

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 2%. Sans ajout d'agent de diffusion, l'inclusion de la substance active dans la molécule-hôte semble très faible.

5 **6.2. Avec ajout d'agent de diffusion**

Une mole d'oméprazole et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 20,7% massique d'agent de diffusion. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une température de 100°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 66%.

Exemple 7: Eflucimibe (substance active) et la γ -cyclodextrine (molécule-hôte)

15 **7.1. Sans ajout d'agent de diffusion**

Une mole d'eflucimibe et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 30 MPa et sous une température de 100°C. L'ensemble est maintenu sous ces conditions opératoires pendant une durée de seize heures.

20 Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 0 %. Sans ajout d'agent de diffusion, l'inclusion de la substance active dans la molécule-hôte est nulle.

7.2. Avec ajout d'agent de diffusion

25 Une mole d'eflucimibe et deux moles de γ -cyclodextrine sont introduits dans un réacteur, ainsi que 25 % massique d'agent de diffusion (eau). Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 30 MPa et sous une température de 100 °C. L'ensemble est maintenu sous ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

30 Après détente du milieu, le taux d'inclusion est mesuré sur la poudre collectée et s'avère égal à 60 %.

7.3. Test de dissolution

Un test de dissolution a été effectué sur les produits obtenus aux exemples 7.1 et 7.2.

Après 2 heures d'agitation dans une solution de laurylsulfate de sodium à 5%, la quantité d'eflucimibe solubilisée à partir de la poudre collectée dans l'exemple 7.1 est de 24µg/ml au lieu de 22µg/ml pour le mélange initial.

Après 2 heures d'agitation dans une solution de laurylsulfate de sodium à 5%, la quantité d'eflucimibe solubilisée à partir de la poudre collectée dans l'exemple 7. 2 est de 160µg/ml au lieu de 22µg/ml pour le mélange initial.

10 L'ensemble des résultats donnés ci-dessus montre l'importance majeure de l'ajout d'un agent de diffusion afin d'améliorer le taux d'inclusion de la substance active dans la molécule-hôte et par conséquent la dissolution dans l'eau.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de complexes moléculaires solubles comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une
5 ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce qu'il est constitué par les étapes suivantes:
 - (a) mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs molécules hôtes,
 - (b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en
10 mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion,
 - (c) récupération du complexe moléculaire ainsi formé.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fluide dense sous
15 pression est du CO₂.
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la substance active est un actif pharmaceutique, de préférence choisi dans le groupe comprenant les analgésiques, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les
20 antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antiulcéreux, les antihypertenseurs, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les oligonucléotides présentant une activité thérapeutique, les peptides présentant une activité thérapeutique et les protéines présentant une activité thérapeutique, cosmétique ou nutraceutique.
- 25 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que la substance active est choisie dans le groupe comprenant les dérivés d'anilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, le minoxidil, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique, l'acide stéarique, l'acide tiaprofénique, l'oméprazole et l'éflucimibe.
30
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la molécule hôte est choisie dans le groupe constitué par les polyoses et les oses, de préférence parmi les cyclodextrines et leur mélange.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le quel l'agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs
5 mélanges.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent de diffusion est l'eau.

10 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'étape (b) de diffusion moléculaire est réalisée sous agitation.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent de diffusion est ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité
15 comprise entre 1 et 50 % en masse, de préférence entre 20 et 25 % en masse.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la pression du fluide supercritique est comprise entre 5 MPa et 40 MPa et la température entre 0 et 120°C.

20

11. Complexes moléculaires solubles comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisés en ce qu'ils sont susceptibles d'être obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/48 A61K9/16 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | WO 03/030867 A (JOUSSOT-DUBIEN CHRISTOPHE ; LETOURNEAU JEAN-JACQUES (FR); MARCIACQ FLO) 17 April 2003 (2003-04-17) cited in the application page 9, line 29 - page 10, line 7 page 12, line 26 - page 13, line 18 ----- | 1-11 |
| X | FR 2 830 760 A (PF MEDICAMENT) 18 April 2003 (2003-04-18) page 7, line 10 - line 21 page 12, line 26 - page 13, line 15 ----- -/-- | 1-11 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2004

Date of mailing of the international search report

16/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X | VAN HEES T ET AL.: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1864-1870, XP001020308 ISSN: 0724-8741 cited in the application the whole document | 1-11 |
| X | HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICALS STUDIES" JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR, vol. 55, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 30-31, XP001019795 ISSN: 0047-2166 the whole document | 1-11 |
| X | WO 02/32462 A (JUNG JENNIFER ; PERRUT MICHEL (FR); FABING ISABELLE (FR); LEBOEUF FABR) 25 April 2002 (2002-04-25) page 7, line 3 - line 28 page 8, line 23 - line 31 | 1-11 |
| X | WO 02/083632 A (BOUGARET JOEL ; GIL ALEXANDRE (FR); LEVERD ELIE (FR); PF MEDICAMENT (F) 24 October 2002 (2002-10-24) claims | 11 1-10 |
| A | KAMIHIRA M ET AL.: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE" JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP, vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353, XP001020305 ISSN: 0922-338X the whole document | 1-11 |

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | JUNG J ET AL: "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey" JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US, vol. 20, no. 3, August 2001 (2001-08), pages 179-219, XP004247117 ISSN: 0896-8446 the whole document ----- | 1-11 |

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03030867 | A | 17-04-2003 | FR 2830761 A1 WO 03030867 A2 | 18-04-2003 17-04-2003 |
| FR 2830760 | A | 18-04-2003 | FR 2830760 A1 CA 2462537 A1 EP 1434567 A1 WO 03043604 A1 | 18-04-2003 30-05-2003 07-07-2004 30-05-2003 |
| WO 0232462 | A | 25-04-2002 | FR 2815540 A1 AU 1241202 A CA 2426697 A1 EP 1330266 A1 WO 0232462 A1 JP 2004511530 T US 2004119179 A1 | 26-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 30-07-2003 25-04-2002 15-04-2004 24-06-2004 |
| WO 02083632 | A | 24-10-2002 | FR 2823207 A1 CA 2444253 A1 EP 1377545 A1 WO 02083632 A1 US 2004127462 A1 | 11-10-2002 24-10-2002 07-01-2004 24-10-2002 01-07-2004 |

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K47/48 A61K9/16 A61K9/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X | WO 03/030867 A (JOUSSOT-DUBIEN CHRISTOPHE ; LETOURNEAU JEAN-JACQUES (FR); MARCIACQ FLO) 17 avril 2003 (2003-04-17) cité dans la demande page 9, ligne 29 - page 10, ligne 7 page 12, ligne 26 - page 13, ligne 18 | 1-11 |
| X | FR 2 830 760 A (PF MEDICAMENT) 18 avril 2003 (2003-04-18) page 7, ligne 10 - ligne 21 page 12, ligne 26 - page 13, ligne 15 ----- -/-- | 1-11 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 septembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/09/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Giménez Miralles, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| X | VAN HEES T ET AL.: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 12, décembre 1999 (1999-12), pages 1864-1870, XP001020308 ISSN: 0724-8741 cité dans la demande le document en entier | 1-11 |
| X | HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICALS STUDIES" JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR, vol. 55, no. 1, janvier 2000 (2000-01), pages 30-31, XP001019795 ISSN: 0047-2166 le document en entier | 1-11 |
| X | WO 02/32462 A (JUNG JENNIFER ; PERRUT MICHEL (FR); FABING ISABELLE (FR); LEOEUF FABR) 25 avril 2002 (2002-04-25) page 7, ligne 3 - ligne 28 page 8, ligne 23 - ligne 31 | 1-11 |
| X | WO 02/083632 A (BOUGARET JOEL ; GIL ALEXANDRE (FR); LEVERD ELIE (FR); PF MEDICAMENT (F) 24 octobre 2002 (2002-10-24) | 11 |
| A | revendications | 1-10 |
| A | KAMIHIRA M ET AL.: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE" JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP, vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353, XP001020305 ISSN: 0922-338X le document en entier | 1-11 |

-/--

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p>JUNG J ET AL: "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey"</p> <p>JOURNAL OF SUPERCRITICAL FLUIDS, PRA PRESS, US,</p> <p>vol. 20, no. 3, août 2001 (2001-08), pages 179-219, XP004247117</p> <p>ISSN: 0896-8446</p> <p>le document en entier</p> | 1-11 |

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|---|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03030867 | A | 17-04-2003 | FR 2830761 A1 WO 03030867 A2 | 18-04-2003 17-04-2003 |
| FR 2830760 | A | 18-04-2003 | FR 2830760 A1 CA 2462537 A1 EP 1434567 A1 WO 03043604 A1 | 18-04-2003 30-05-2003 07-07-2004 30-05-2003 |
| WO 0232462 | A | 25-04-2002 | FR 2815540 A1 AU 1241202 A CA 2426697 A1 EP 1330266 A1 WO 0232462 A1 JP 2004511530 T US 2004119179 A1 | 26-04-2002 29-04-2002 25-04-2002 30-07-2003 25-04-2002 15-04-2004 24-06-2004 |
| WO 02083632 | A | 24-10-2002 | FR 2823207 A1 CA 2444253 A1 EP 1377545 A1 WO 02083632 A1 US 2004127462 A1 | 11-10-2002 24-10-2002 07-01-2004 24-10-2002 01-07-2004 |